



Rekomendacja nr 97/2020

z dnia 23 grudnia 2020 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją leku Nubeqa (darolutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10 C61)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją leku Nubeqa (darolutamid), tabletki powlekane, 300 mg, 112 tabletek, kod EAN: 05908229303337 w programie lekowym: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10 C61)”, jeżeli zostaną spełnione następujące warunki: pogłębienie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka [redacted] oraz zaproponowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka określającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz połączenia wnioskowanego programu lekowego z istniejącym programem lekowym.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz rekomendacje refundacyjne, uważa, że ewentualne finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych będzie uzasadnione dopiero po spełnieniu ww. warunków.

Pod uwagę wzięto wyniki zawarte m. in. w głównym badaniu włączonym do analizy klinicznej porównującym technologię wnioskowaną z placebo (badanie ARAMIS) dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od przerzutów (MFS – ang. *metastasis-free survival*) wykazano statystycznie istotne wydłużenie przeżycia wolnego od przerzutów (40,4 mies. vs 18,4 mies., w analizie bez cenzurowania oraz 40,5 mies. vs 22,1 mies., w analizie z cenzurowaniem danych pacjentów). Dla pozostałych punktów końcowych ocenianych w badaniu (przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji, czas do progresji PSA, czas do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty, czas do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej, czas do progresji bólu, czas do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej oraz czas do wystąpienia pierwszego zdarzenia kostnego) również wykazano istotne statystycznie różnice na korzyść darolutamidu względem placebo.

Ponadto, zestawienie wyników trzech randomizowanych badań, tj. ARAMIS (darolutamid vs placebo), SPARTAN (apalutamid vs placebo) oraz PROSPER (enzalutamid vs placebo) wykazało istotne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od przerzutów w grupach stosujących darolutamid, apalutamid oraz enzalutamid w porównaniu do grup stosujących placebo.



W analizie ostatecznej dla przeżycia całkowitego również wykazano istotne statystycznie dłuższe przeżycie całkowite w grupach stosujących darolutamid (DAR), apalutamid (APA) oraz enzalutamid (ENZ) względem placebo. W odniesieniu do pozostałych punktów końcowych raportowanych w badaniach, poszczególne terapie wykazują istotną statystycznie różnicę względem placebo, na korzyść darolutamidu, apalutamidu i enzalutamidu.

Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy wskazują, że oceniana interwencja [REDAKTOWANE]

Należy również zauważyć, że w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono porównania z ENZ, który biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne (tj. leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego wysokiego ryzyka bez przerzutów u dorosłych mężczyzn) stanowi dodatkowy komparator, analogicznie do APA.

W związku z powyższym zdecydowano o oszacowaniu rocznych kosztów stosowania DAR, APA i ENZ. Roczny koszt stosowania DAR u 1 pacjenta wynosi [REDAKTOWANE]. Oszacowany roczny koszt DAR [REDAKTOWANE] kosztu APA oszacowanego na podstawie ceny przyjętej w analizach wnioskodawcy oraz kosztu ENZ oszacowanego na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ ws. wykazu leków refundowanych. Z kolei koszt DAR oszacowany [REDAKTOWANE] jest [REDAKTOWANE]

Należy mieć na uwadze, że analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika związane z finansowaniem wnioskowanego programu. Dodatkowo oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, wykorzystano dane z raportów KRN, MPZ oraz zagranicznych badań epidemiologicznych. Uwzględnione dane posiadają pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy. [REDAKTOWANE]

Wszystkie odnalezione rekomendacje refundacyjne wskazywały na zasadność finansowania ze środków publicznych omawianej technologii jednocześnie podkreślając konieczność równoległego stosowania terapii deprivacji androgenów. Dwie rekomendacje były pozytywne warunkowe, gdzie w jednej warunkiem objęcia refundacją jest poprawa efektywności kosztowej, zaś w drugiej dostarczenie leku w cenie zgodnej z ustaleniami umowy handlowej.

Mając na względzie powyższe Prezes Agencji uznaje za zasadne ewentualne finansowanie ze środków publicznych darolutamidu w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów w ramach zintegrowanego programu lekowego dotyczącego leczenia opornego na kastrację raka gruczołu krokowego, jeżeli zostaną spełnione następujące warunki: pogłębienie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka [REDAKTOWANE] oraz zaproponowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka określającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego oraz połączenia wnioskowanego programu lekowego z istniejącym programem lekowym.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Nubeqa (darolutamid), tabletki powlekane, 300 mg, 112 tabletek, kod EAN: 05908229303337 dla którego proponowana cena zbytu netto wynosi [REDAKOWANE]. Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: bezpłatnie, w ramach programu lekowego, w ramach nowej grupy limitowej. Wnioskodawca przedstawił propozycję instrumentu dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację (CRPC, ang. castration-resistant prostate cancer) to typ raka prostaty, który zwykle rozwija się w trakcie leczenia uogólnionej (z przerzutami) choroby nowotworowej. Rak ten występuje, gdy kastracyjny poziom testosteronu w surowicy wynosi <50 ng/ml (lub $1,7$ nmol/l) z progresją choroby potwierdzoną na podstawie:

- wyników badań laboratoryjnych – trzy następujące po sobie wzrosty stężenia PSA (ang. prostate specific antigen – antygen gruczołu krokowego) z 1-tyg. przerwą, przy czym dwa wzrosty stężenia PSA o $>50\%$ ponad nadir (wartość wyjściową), gdzie PSA >2 ng/ml
- badań radiologicznych – pojawienie się dwóch lub więcej zmian w scyntygrafii kości lub zajęcie tkanek miękkich przez zmianę wg kryteriów RECIST (ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie przeciwnowotworowe).

Rak gruczołu krokowego oporny na kastrację bez przerzutów (nmCRPC, ang. non-metastatic castration-resistant prostate cancer) z wysokim ryzykiem przerzutów opisuje się jako stan kiedy choroba jest niewykrywalna oraz nie ma dowodów na obecność odległych przerzutów, utrzymywany jest kastracyjny poziom testosteronu, a mimo to czas podwojenia PSA (ang. PSA doubling time, PSADT) wynosi poniżej 10 miesięcy.

Przeżycie chorych zależy od zaawansowania choroby i zastosowanej formy leczenia. Po leczeniu radykalnym 5 lat przeżywa 70-85% chorych, a odsetek przeżyć 10-letnich wynosi 50-75%. U chorych niekwalifikujących się do leczenia radykalnego progresję choroby stwierdza się w różnym okresie od włączenia terapii hormonalnej, ale zwykle po 18-36 miesiącach..

Alternatywna technologia medyczna

Mając na względzie wytyczne kliniczne oraz technologie aktualnie finansowane jako główny komparator należy uznać terapię deprywacji androgenowej (ADT). Natomiast jako komparatory dodatkowe niefinansowane ze środków publicznych apalutamid (APA) oraz enzalutamid (ENZ) oba leki w skojarzeniu z ADT.

Opis wnioskowanego świadczenia

Darolutamid jest inhibitorem receptora androgenowego z elastyczną strukturą pirazolu z podstawieniem biegunowym, wiążącą się z dużym powinowactwem bezpośrednio z domeną receptora wiążącą ligandy.

Darolutamid konkurencyjnie hamuje wiązanie się androgenów, translokację kompleksu receptora androgenowego do jądra komórkowego i transkrypcję zależną od receptora androgenowego. Główny metabolit, keto-darolutamid, wykazywał podobną aktywność *in vitro* jak darolutamid. Leczenie darolutamidem zmniejsza proliferację komórek raka gruczołu krokowego, wykazując silne działanie przeciwnowotworowe.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Nubeqa, darolutamid jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego bez przerzutów (nmCRPC – ang. *non-metastatic castration resistant prostate cancer*) z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne produktu leczniczego Nubeqa jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 1 badanie z randomizacją odnoszące się do skuteczności wnioskowanej technologii względem podstawowego komparatora:
 - ARAMIS – celem badania była ocena skuteczności DAR w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenów (ADT – ang. *androgen-deprivation therapy*) z zastosowaniem agonisty lub antagonisty LHRH. Do badania włączono 1 509 pacjentów (DAR+ADT: 955; PLC+ADT: 554). Okres obserwacji wynosił:
 - analiza główna: Me = 17,9 mies;
 - analiza końcowa: Me = 29,1 mies:
 - DAR = 25,8 mies;
 - PLC = 11,6 mies;
 - PLC→DAR (cross over) = 11,0 mies;
- 2 badania z randomizacją odnoszące się do skuteczności komparatorów dodatkowych:
 - SPARTAN – celem badania była ocena skuteczności APA + ADT vs PLC + ADT. Do badania włączono 1 207 pacjentów (APA+ADT: 806; PLC+ADT: 401). Okres obserwacji wynosił:
 - analiza główna: Me = 20,3 m mies;
 - analiza końcowa: Me = 52 mies;
 - PROSPER – celem badania była ocena skuteczności ENZ + ADT vs ENZ + ADT. Do badania włączono 1 401 pacjentów (APA+ADT: 933; PLC+ADT: 468). Okres obserwacji wynosił:
 - analiza główna (Me):
 - ENZ = 18,5 mies (analiza bezpieczeństwa: Me= 18,0 m-cy);
 - PLC = 15,1 mies (analiza bezpieczeństwa: Me= 11,1 m-ca).

W badaniu ARAMIS u części pacjentów w momencie randomizacji występowały przerzuty odległe (kryterium wykluczenia z badania), które zostały zidentyfikowane dopiero podczas retrospektywnej weryfikacji dokumentacji medycznej w trakcie trwania badania. W związku z powyższym oprócz analizy głównej konieczne było przeprowadzenie analizy dodatkowej z cenzorowaniem pacjentów, u których

już w momencie włączenia do badania stwierdzono przerzuty odległe (DAR: 50 pacjentów, PLC: 39 pacjentów).

W celu oceny jakości życia zastosowano następujące kwestionariusze:

- krótki inwentarz bólu – wersja skrócona (BPI-SF, ang. *Brief Pain Inventory – Short Form*) – jest to narzędzie służące do oceny stopnia nasilenia objawów bólowych oraz ich wpływu na codzienne funkcjonowanie. Oceny dokonuje się w skali od 0 do 10, gdzie im wyższy wynik tym większe nasilenie/uciążliwość bólu;
- kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów specyficzny dla raka gruczołu krokowego (FACT-P, ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – Prostate*) – kwestionariusz składający się z 27 ogólnych pytań (FACT-G) odnoszących się do dobrostanu fizycznego, społecznego i rodzinnego, emocjonalnego i funkcjonalnego oraz z 12 pytań szczegółowych, specyficznych dla raka prostaty (FACT-P). Wynik mieści się w przedziale od 0 do 156 punktów, gdzie im wyższa wartość tym lepsza ocena jakości życia;
- kwestionariusz oceniający jakość życia związaną ze zdrowiem u pacjentów z rakiem prostaty (EORTC-QLQ-PR25, ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*) – kwestionariusz składający się z 25 pytań oceniających nasilenie objawów jelitowych, objawów związanych z leczeniem hormonalnym, nietrzymaniem moczu, aktywnością seksualną, funkcjami seksualnymi oraz objawami urologicznymi. Objawy związane z rakiem gruczołu krokowego oceniane są w 4-stopniowej skali, w której im wyższy wynik tym większe dolegliwości;
- kwestionariusz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem (EQ-5D, ang. *The European Quality of Life – 5 Dimensions*) – narzędzie umożliwiające ocenę jakości życia w różnych jednostkach chorobowych. Składa się z 5 domen odnoszących się do ruchomości, samoobsługi, zwykłych aktywności, bólu/dyskomfortu i niepokoju/depresji ocenianych w 3-stopniowej skali (od 1 do 3), gdzie wyższy wynik oznacza większe nasilenie objawów. Na podstawie kwestionariusza oblicza się stopień użyteczności w przedziale -1 do 1, gdzie -1 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, 0 oznacza stan równy śmierci, natomiast 1 oznacza najlepszy wyobraźalny stan zdrowia. Kwestionariusz umożliwia ocenę samopoczucia w skali od 0 do 100 (im wyższy wynik tym lepszy stan zdrowia) za pomocą wizualnej skali analogowej (EQ-5D VAS, ang. *The European Quality of Life – 5 Dimensions Visual Analog Scale*).

W celu oceny skuteczności posłużono się następującymi parametrami:

- HR – ang. *hazard ratio*, iloraz hazardów;
- NNT – ang. *number needed to treat*, liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego;
- OR – ang. *odds ratio*, iloraz szans.

W ramach powyższego badania klinicznego analizowano następujące punkty końcowe:

- MFS – ang. *Metastasis-free survival*;
- PFS – ang. *Progression Free Survival*, przeżycie wolne od progresji;
- OS – ang. *Overall Survival*, przeżycie całkowite (od momentu randomizacji do momentu zgonu z jakiegokolwiek powodu).

Skuteczność kliniczna

Darolutamid w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenowej (ADT) vs terapia deprywacji androgenowej (ADT) - porównanie bezpośrednie

W badaniu ARAMIS wykazano statystycznie istotną przewagę DAR+ADT vs PLC+ADT w zakresie:

- wydłużenia MFS:
 - analiza bez cenzurowania:
 - o 22 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 mies – 40,4 mies vs 18,4 mies. HR=0,41 (95% CI: 0,34; 0,50);
 - analiza z cenzurowaniem:
 - o 18,4 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 mies – 40,5 mies vs 22,1 mies. HR=0,36 (95% CI: 0,29; 0,44);
- wystąpienia przerzutu lub zgonu:
 - ryzyko było niższe o 41% – RR=0,59 (95% CI: 0,51; 0,69), a NNT=7 (95% CI: 5; 10);
- wystąpienie przerzutu:
 - ryzyko było niższe o 47% w populacji ogólnej – RR=0,53 (95% CI: 0,45; 0,63), a NNT=6 (95% CI: 5; 9);
 - ryzyko było niższe o 52% w populacji pacjentów bez przerzutów w momencie randomizacji – RR=0,48 (95% CI: 0,39; 0,59), a NNT=7 (95% CI: 6; 10);
- wydłużenia OS:
 - dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 mies:
 - mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu grupach – HR=0,71 (95% CI: 0,50; 0,99);
 - dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 29,1 mies:
 - mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu grupach – HR=0,69 (95% CI: 0,52; 0,88);
- wydłużenia PFS:
 - o 22 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 mies – 36,8 mies vs 14,8 mies. HR=0,38 (95% CI: 0,32; 0,45);
- wydłużenia czasu do progresji PSA:
 - o 25,8 mies dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 mies – 33,1 mies vs 7,3 mies. HR=0,13 (95% CI: 0,11; 0,16);
- wydłużenia czasu do pierwszej procedury inwazyjnej związanej z rakiem prostaty:
 - mediany nie zostały osiągnięte w obu grupach – HR=0,39 (95% CI: 0,25; 0,61);
- wydłużenia czasu do rozpoczęcia dodatkowej terapii przeciwnowotworowej:
 - mediany nie zostały osiągnięte w obu grupach – HR=0,33 (95% CI: 0,23; 0,47);
- wydłużenia czasu do progresji bólu:
 - o 14,9 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 mies – 40,3 mies vs 25,4 mies. HR=0,65 (95% CI: 0,53; 0,79);
 - 0,65 (0,53; 0,79)
- wydłużenia czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej:
 - dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 mies:

- mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w ramieniu interwencji w grupie komparatora mediana wynosiła 38,2 mies – HR=0,43 (95% CI: 0,31; 0,60);
- dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 29,1 mies:
 - mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu grupach – HR=0,58 (95% CI: 0,44; 0,76);
- wydłużenia czasu do wystąpienia pierwszego objawowego zdarzenia kostnego:
 - dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 mies:
 - mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu grupach – HR=0,43 (95% CI: 0,22; 0,84);
 - dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 29,1 mies:
 - mediana przeżycia całkowitego nie została osiągnięta w obu grupach – HR=0,48 (95% CI: 0,29; 0,82);
- poprawy jakości życia:
 - uzyskano niższy o 0,2 pkt wynik w zakresie uciążliwości bólu w skali BPI-SF – MD= -0,2 (95% CI: -0,3; -0,1);
 - uzyskano niższy o 0,2 pkt wynik w zakresie nasilenia objawów bólu w skali BPI-SF – MD= -0,2 (95% CI: -0,3; -0,1);
 - uzyskano wyższy o 0,6 pkt wynik w zakresie jakości życia w skali FACT-P (ogółem) – MD= 0,6 (95% CI: 0,3; 1,0);
 - uzyskano niższy o 2,7 pkt wynik w zakresie jakości życia w skali EORTC-QLQ-PR25 – MD= -2,7 (95% CI: -3,8; -1,7).

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie:

- wystąpienia zgonów;
- jakości życia ocenianego w skalach:
 - EQ-5D-3L;
 - EQ-5D-3L VAS.

Apalutamid (APA) oraz enzalutamid (ENZ) w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenowej (ADT) vs terapia deprivacji androgenowej (ADT) - porównanie bezpośrednie

Zgodnie z badaniem SPARTAN (APA+ADT vs PLC+ADT) oraz PROSPER (ENZ+ADT vs PLC+ADT) wykazano statystycznie istotną przewagę interwencji nad PLC+ADT w zakresie (wymieniono wyniki dla najdłuższego okresu obserwacji):

- wydłużenia MFS:
 - SPARTAN: o 24,3 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,3 mies – 40,5 mies vs 16,2 mies. HR=0,28 (95% CI: 0,23; 0,35);
 - PROSPER: o 21,9 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej dla ENZ 18,5 mies oraz 15,1 mies dla PLC – 36,6 mies vs 14,7 mies. HR=0,29 (95% CI: 0,24; 0,35);
- wydłużenia OS:
 - SPARTAN: o 14 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 52,0 mies – 73,9 mies vs 59,9 mies. HR=0,78 (95% CI: 0,64; 0,96);

- PROSPER: o 10,7 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 48 mies – 67,0 mies vs 56,3 mies. HR=0,73 (95% CI: 0,61; 0,89);
- wydłużenia PFS:
 - SPARTAN: o 25,8 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,3 mies – 40,5 mies vs 14,7 mies. HR=0,29 (95% CI: 0,24; 0,36);
 - PROSPER: nie badano skuteczności w zakresie PFS;
- wydłużenia czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej:
 - SPARTAN: mediana czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej nie została osiągnięta w obu grupach dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 52,0 mies – HR=0,63 (95% CI: 0,49; 0,81);
 - PROSPER: mediana czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej nie została osiągnięta w obu grupach dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 48 mies – HR=0,54 (95% CI: 0,44; 0,67);
- wydłużenia czasu do progresji PSA:
 - SPARTAN: mediana czasu do progresji PSA nie została osiągnięta w ramieniu interwencji, a w grupie komparatora wynosiła 3,7 mies dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,3 mies – HR=0,06 (95% CI: 0,05; 0,08);
 - PROSPER: o 33,3 mies. dla mediany okresu obserwacji wynoszącej dla ENZ 18,5 mies oraz 15,1 mies dla PLC – 37,2 mies vs 3,9 mies. HR=0,07 (95% CI: 0,05; 0,08);
- wyższego odsetka pacjentów u których poziom PSA zmniejszył się o $\geq 50\%$ względem baseline:
 - SPARTAN: odsetek był wyższy o 88% dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 20,3 mies – 90% vs 2%, RR=39,97 (95% CI: 20,94; 76,28);
 - PROSPER: odsetek był wyższy o 74% dla mediany okresu obserwacji wynoszącej dla ENZ 18,5 mies oraz 15,1 mies dla PLC – 76% vs 2%, RR=32,47 (95% CI: 18,09; 58,28).;

Bezpieczeństwo

Darolutamid w skojarzeniu z terapią deprivacji androgenowej (ADT) vs terapia deprivacji androgenowej (ADT) - porównanie bezpośrednie

W badaniu ARAMIS dla porównania DAR+ADT vs PLC+ wykazano statystycznie istotnie wyższe ryzyko wystąpienia (podano wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji):

- zdarzeń niepożądanych ogółem – ryzyko było wyższe o 8%, RR=1,08 (95% CI: 1,03; 1,14), NNH=15 (95% CI: 9; 40);
- zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia – ryzyko było wyższe o 21%, RR=1,21 (95% CI: 1,004; 1,47), NNH=21 (95% CI: 11; 443);
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem ogółem – ryzyko było wyższe o 36%, RR=1,36 (95% CI: 1,12; 1,66), NNH=13 (95% CI: 8; 35);

Nie wykazano różnic istotnych statystycznie między innymi w zakresie: ciężkich zdarzeń niepożądanych (dla dłuższego okresu obserwacji), ciężkich zdarzeń niepożądanych stopnia 3 i 4, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem 3 – 5; ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem; zgonu

W odniesieniu do pozostałych wyników dla mediany okresu obserwacji wynoszącej 17,9 m-ca, analiza wykazała istotnie statystycznie wyższy odsetek pacjentów w grupie DAR+ADT w porównaniu do grupy PLC+ADT, u których występowało zmęczenie, zmęczenie lub astenia, wysypka, bóle w kończynach, ból mięśniowo-szkieletowy ogółem oraz choroba niedokrwienna serca stopnia 3. lub 4. Profil

bezpieczeństwa terapii DAR + ADT w analizie ostatecznej (mediana obserwacji wynosząca 29,1 miesiąca) był spójny z analizą pierwotną. Dla pozostałych punktów końcowych odnoszących się do profilu bezpieczeństwa nie odnotowano różnic istotnych statystycznie.

Apalutamid (APA) oraz enzalutamid (ENZ) w skojarzeniu z terapią deprywacji androgenowej (ADT) vs terapia deprywacji androgenowej (ADT) - porównanie bezpośrednie

Zestawienie wyników z badań ARAMIS, SPARTAN oraz PROSPER wykazało, że porównywane schematy złożone (DAR+ADT, APA+ADT i ENZ+ADT) zwiększają ryzyko zdarzeń niepożądanych ogółem, w tym zdarzeń w stopniu 3. i 4., a także zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z leczeniem. W grupach leczonych APA+ADT i ENZ+ADT, zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w stopniu 3. lub 4., a w przypadku APA+ADT również ciężkie zdarzenia związane z leczeniem, występowały istotnie statystycznie częściej w stosunku do grup PLC+ADT. W pierwszorzędowej analizie ciężkie zdarzenia niepożądane raportowano istotnie statystycznie częściej w grupach stosujących terapię DAR+ADT i ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT, natomiast w badaniu SPARTAN nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy APA+ADT a PLC+ADT. Wśród pacjentów leczonych ENZ+ADT zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu występowały istotnie statystycznie częściej niż w grupie stosującej PLC+ADT. W badaniu SPARTAN odsetki zdarzeń niepożądanych były wyższe niż w badaniach ARAMIS i PROSPER, przy czym dotyczyło to także grupy stosującej PLC.

Szczegółowa analiza wyników badań ARAMIS, SPARTAN i PROSPER wskazuje, że porównywane schematy złożone (DAR+ADT, APA+ADT, ENZ+ADT) zwiększają ryzyko zmęczenia, zaś schematy DAR+ADT i APA+ADT również wysypki (ogółem) oraz bólu w kończynach. Ponadto DAR+ADT w porównaniu z PLC+ADT przyczyniał się do wzrostu ryzyka bólów mięśniowo-szkieletowych i choroby niedokrwiennej serca w stopniu 3. i 4., czego nie obserwowano w przypadku APA+ADT (dla schematu ENZ+ADT nie podano informacji na temat częstości występowania choroby niedokrwiennej serca). Z kolei w badaniu SPARTAN i PROSPER stwierdzono, że stosowanie APA+ADT lub ENZ+ADT w porównaniu z PLC+ADT wiązało się dodatkowo ze zwiększonym ryzykiem uderzeń gorąca, upadków, zmniejszenia masy ciała oraz złamań (w tym dla APA+ADT również w stopniu 3. lub 4.). Terapia APA+ADT wiązała się ponadto ze zwiększonym ryzykiem wysypki w stopniu 3. lub 4., bólu stawów, biegunek, niedoczynności tarczycy oraz świądu, zaś w przypadku ENZ+ADT zwiększone było ryzyko nadciśnienia, w tym nadciśnienia co najmniej 3 stopnia.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W publikacji Fizazi 2020 przedstawiono finalne wyniki dla przeżycia całkowitego (OS) (mediana obserwacji: 29,0 miesięcy) pochodzące z badania ARAMIS. Po dacie zakończenia głównego badania (ang. cutoff) oraz odślepieniu badania, pacjenci z grupy placebo przeszli do grupy stosującej darolutamid (cross-over). Mediana obserwacji w grupie stosującej DAR w czasie głównego badania, a następnie w fazie open label wynosiła 25,8 miesiąca, natomiast w grupie, która przeszła z PLC na DAR mediana obserwacji w czasie głównego badania wyniosła 11,6 miesiąca, natomiast w fazie open-label (czyli okres ekspozycji na DAR) wyniosła 11,0 miesięcy.

3 letni OS wyniósł 83% (95% CI: 80; 86) w grupie DAR oraz 77% (95% CI: 72; 81) w grupie PLC. Ryzyko zgonu w grupie DAR było istotnie statystycznie niższe o 31% w porównaniu do grupy stosującej PLC (HR=0,69; 95% CI: 0,53; 0,88). Wykazano również istotne statystycznie różnice na korzyść DAR dla pozostałych punktów końcowych, tj. czasu do pierwszego zdarzenia kostnego i czasu do zastosowania chemioterapii cytotoksycznej. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w obu grupach była porównywalna.

W przeglądzie systematycznym Kumar 2020 przeprowadzono metaanalizę danych z badań ARAMIS, SPARTAN oraz PROSPER. W publikacji wykazano istotne statystycznie różnice na niekorzyść DAR w porównaniu do APA i ENZ w zakresie przeżycia wolnego od przerzutów oraz przeżycia wolnego od progresji PSA. Wykazano także istotne statystycznie różnice na niekorzyść DAR w porównaniu do ENZ w zakresie czasu do zastosowania chemioterapii, natomiast w porównaniu do APA w zakresie przeżycia

wolnego od progresji. Jedyną różnicą na korzyść DAR dotyczyła przeżycia całkowitego w porównaniu do ENZ, aczkolwiek nie osiągnięto progu istotności statystycznej.

Należy jednak podkreślić, że badania uwzględnione w metaanalizie Kumar 2020, tj. ARAMIS, SPARTAN oraz PROSPER charakteryzowały się znaczną heterogenicznością, przez co otrzymane wyniki mogą być mało wiarygodne. Fakt ten potwierdza przeprowadzony w metaanalizie test statystyczny I^2 , w którym dla pierwszorzędowego punktu końcowego jakim było MFS otrzymano wynik 79%, co oznacza krytyczną niejednorodność wyników, przez co należy je interpretować z dużą ostrożnością.

Zgodnie z ChPL Nubęą do bardzo często występujących działań niepożądanych należy: zmęczenie/stany osłabienia, zmniejszenie liczby neutrofilów, zwiększenie stężenia bilirubiny, zwiększenie aktywności AspAT. Natomiast do często występujących działań niepożądanych: choroba niedokrwienowa serca, niewydolność serca, wysypka, ból kończyny, ból mięśniowo-szkieletowy, złamania.

Według WHO Uppsala Monitoring Centre najczęstsze reakcje dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n=25), zaburzeń układu nerwowego (n=14) oraz zaburzeń żołądkowo-jelitowych (n=13).

Zgodnie z danymi w bazie ADRR najczęstsze reakcje po podaniu darolutamidu dotyczyły zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n=13), zaburzeń wyników laboratoryjnych (n=13) oraz urazów, zatruc i powikłań proceduralnych (n=10).

Ograniczenia

Podstawowym ograniczeniem powyższych wyników stanowi brak badań bezpośrednio porównujących stosowanie darolutamidu względem komparatorów dodatkowych: enzalutamidu, apalutamidu. Dodatkowo heterogeniczność badań uniemożliwiła przeprowadzenie porównania pośredniego.

Na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- W badaniu ARAMIS u części pacjentów w momencie randomizacji występowały przerzuty odległe (kryterium wykluczenia z badania), które zostały zidentyfikowane dopiero podczas retrospektywnej weryfikacji dokumentacji medycznej w trakcie trwania badania. W związku z powyższym oprócz analizy głównej konieczne było przeprowadzenie analizy dodatkowej z cenzorowaniem pacjentów, u których już w momencie włączenia do badania stwierdzono przerzuty odległe (DAR: 50 pacjentów, PLC: 39 pacjentów);
- W badaniu PROSPER dotyczącym enzalutamidu, podobnie jak w badaniu ARAMIS, u części pacjentów stwierdzono przerzuty w momencie randomizacji (2,6% badanych), aczkolwiek dla analizy pierwszorzędowego punktu końcowego (MFS) pacjenci ci zostali cenzurowani.
- Pacjenci zrandomizowani do grupy PLC+ADT, po zakończeniu fazy zaślepionej badania, mieli możliwość rozpoczęcia terapii DAR+ADT (cross-over). Nie miało to wpływu na wyniki analizy głównej dla pierwszorzędowego punktu końcowego, dla którego dane zbierano wyłącznie w fazie zaślepionej. Mogło natomiast mieć wpływ na ocenę niektórych drugorzędowych punktów końcowych, w tym w szczególności OS, przy czym powyższa zmiana związana była z poprawą efektów terapii w grupie PLC, tym samym zmniejszając różnicę pomiędzy DAR+ADT a PLC+ADT;
- W badaniu ARAMIS wyniki oznaczenia PSA nie były zaślepione, z tego względu część pacjentów, u których nastąpił wzrost PSA przerywało przedwcześnie terapię (przed wystąpieniem przerzutów). Sytuacja ta obserwowana była u 24,5% pacjentów w grupie stosującej PLC i u 9,2% u pacjentów z grupy DAR (...);
- Obserwowano różnicę w jednym z kryteriów włączenia i wykluczenia do programu lekowego i badania ARAMIS odnoszącego się do definicji oporności na kastrację, która w badaniu ARAMIS jest pozbawiona zapisów dotyczących konieczności 50% wzrostu stężenia PSA powyżej wartości nadir.

- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej darolutamidu w analizowanej populacji.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, *life years gained*) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, *quality adjusted life years*) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Aktualnie próg opłacalności wynosi 155 514 zł (3 x 51 838 zł)

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.

Celem oceny efektywności kosztów stosowania darolutamidu dodanego do terapii deprivacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC – ang. *non-metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer*), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, zastosowano analizę użyteczności kosztów w dożywotnim horyzoncie czasowym (27 lat). Ze względu na brak współpłacenia świadczeniobiorców za oceniane interwencje, analizę przeprowadzono tylko z perspektywy płatnika publicznego (PPP) – podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

W ramach analizy dodatkowej przeprowadzono również analizę konsekwencji kosztów (CCA) dla porównania DAR+ADT vs. APA+ADT.

W analizie wnioskodawcy uwzględniono tylko bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty interwencji i komparatorów,
- koszty podania interwencji i komparatorów,
- koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania terapii,
- koszty leczenia działań niepożądanych,
- koszty leczenia po progresji,
- koszty opieki terminalnej.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, stosowanie DAR+ADT w miejsce ADT jest droższe i skuteczniejsze z perspektywy NFZ. Oszacowany ICUR wyniósł:

- [redacted]
- [redacted]

Uwzględnijąc powyżej oszacowany ICUR progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, wynosi [redacted] zł. Oszacowana wartość progowa jest [redacted] od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Analiza kosztów konsekwencji przedstawiona przez wnioskodawcę wykazała, że koszt leczenia przy zastosowaniu leczenia DAR + ADT wynosi [redacted], natomiast CUR wynosi [redacted]. Z kolei oszacowany koszt leczenia APA + ADT wynosi [redacted] a CUR wynosi [redacted].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości odnoszącej się do porównania DAR + ADT vs. ADT przetestowano łącznie 21 scenariuszy, oceniających wpływ zmiany wartości wybranych parametrów: stóp dyskontowych, horyzontu czasowego, efektywności klinicznej porównywanych terapii, użyteczności, czasu trwania terapii i kosztów. Wartość ICUR [redacted].

Zakres zmienności wyników analizy wnioskodawcy [redacted] – ICUR przyjmował wartości [redacted].
[redacted] największy wpływ na spadek wartości ICUR ma przyjęcie [redacted].
Z kolei największy wpływ na wzrost ICUR ma [redacted].

W ramach analizy wrażliwości odnoszącej się do porównania DAR + ADT vs. APA + ADT przetestowano łącznie 32 scenariusze, oceniające wpływ zmiany wartości wybranych parametrów: stóp dyskontowych, horyzontu czasowego, efektywności klinicznej porównywanych terapii, użyteczności, czasu trwania terapii i kosztów.

Zakres zmienności wielkości kosztów leczenia DAR+ADT [redacted] – wartość kosztów wyniosła kolejno [redacted].
[redacted] Największy wpływ na spadek wielkości kosztów miało przyjęcie [redacted].
[redacted], natomiast największy wpływ na wzrost kosztów miało przyjęcie [redacted]. Zakres zmienności CUR wyniósł [redacted].
[redacted] - CUR przyjmował wartości kolejno [redacted].
[redacted] Największy wpływ na spadek CUR miało [redacted].

Z kolei zakres zmienności wielkości kosztów leczenia APA+ADT wyniósł od [redacted] - wartość kosztów wynosiła [redacted]. Największy wpływ na spadek wielkości kosztów miało przyjęcie [redacted], natomiast największy wpływ na wzrost kosztów miało [redacted]. Zakres zmienności CUR wyniósł od [redacted].
[redacted] - CUR przyjmował wartości [redacted]. Największy wpływ na spadek CUR miało [redacted].
[redacted], natomiast największy wpływ na wzrost CUR miało przyjęcie [redacted].

Zgodnie z analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo efektywności kosztowej DAR+ADT względem ADT, przy założeniu o gotowości do zapłaty na poziomie wartości aktualnego progu, wynosi [redacted]

Ograniczenia

Kluczowym ograniczeniem przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności (CUA) jest brak badań bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z dodatkowymi komparatorami.

Dodatkowo na niepewność przedstawionych wyników mają wpływ następujące aspekty:

- dostępne dane z badania ARAMIS obejmują okres znacznie krótszy niż zakładany horyzont czasowy analizy (27 lat). W związku z powyższym konieczne było przeprowadzenie ekstrapolacji przeżycia poza horyzont czasowy badania ARAMIS;
- stosowanie kolejnych linii leczenia wpływa jedynie na koszty i nie ma odzwierciedlenia w efektach zdrowotnych;
- nieuwzględnienie w CCA dodatkowego komparatora w postaci enzalutamidu;
- analiza MFS została przeprowadzona na danych z datą odcięcia 3 września 2018 r. po medianie okresu obserwacji wynoszącej 17,9 miesiąca, natomiast OS na danych z datą odcięcia 15 listopada 2019 r., co odpowiada medianie czasu obserwacji wynoszącej 29,1 miesiąca;
- dane dotyczące przeżycia całkowitego są niedojrzałe, większość pacjentów z obu ramion badania na koniec okresu obserwacji wciąż żyła. Ponadto w badaniu dozwolone było przechodzenie pacjentów na terapię DAR + ADT z terapii ADT (tzw. cross-over). W związku z tym ekstrapolacja krzywych OS z badania ARAMIS uwzględniona w analizie obarczona jest niepewnością. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie;
- w badaniu ARAMIS dwóch niezależnych badaczy z ośrodka centralnego oceniało wyniki pacjentów pod kątem kryteriów włączenia do badania i oceny skuteczności. W wyniku powtórnej oceny u 5,2% pacjentów w ramieniu DAR oraz 7,0% pacjentów w ramieniu PLC retrospektywnie stwierdzono obecność przerzutów baseline. Analizę podstawową przeprowadzono z cenzurowaniem przerzutów baseline (analiza BMC). Pacjenci z przerzutami baseline zostali uwzględnieni w analizie wrażliwości (analiza BME);
- dane o jakości życia w badaniu ARAMIS były zbierane w początkowym okresie badania, stąd użyteczności po wystąpieniu przerzutów oparte są na niewielkiej liczbie obserwacji i odzwierciedlają wyłącznie początkowe, zazwyczaj bezobjawowe stadium choroby, przez co mogą nie reprezentować użyteczności zdrowotnych dla całego stanu mCRPC (od wystąpienia przerzutów do zgonu). W związku z tym dla stanu mCRPC zdecydowano się przyjąć wartość pozyskaną z literatury. Przeprowadzono analizę wrażliwości w omawianym zakresie;
- ze względu na brak ceny APA obowiązującej w warunkach polskich, cenę leku przyjęto w oparciu o ceny zagraniczne dostępne w refundacji, które pozyskano z serwisu IkarPro oraz niesystematycznego przeglądu literatury.
- z uwagi na brak ceny i niską wiarygodność porównania pośredniego z APA + ADT nie jest możliwe opracowanie wiarygodnej analizy ekonomicznej dla tego porównania. W związku z tym analizę ekonomiczną dla tego porównania opracowano w formie analizy kosztów-konsekwencji. W analizie tej przedstawiono jedynie wyniki modelu uzyskane przy uwzględnieniu osobno danych z badania ARAMIS i SPARTAN, bez uwzględniania dodatkowego dostosowania wyników tych badań;
- przyjęta struktura terapii ADT jest oparta na danych dotyczących sprzedaży poszczególnych substancji w populacji dorosłych mężczyzn, bez rozróżnienia między stadia choroby.

Rzeczywiste zużycie w populacji pacjentów z nmCRPC oraz mCRPC może różnić się od przyjętego w analizie;

- rozpowszechnienie schematów stosowanych w leczeniu mCRPC określono na podstawie danych epidemiologicznych wynikających z aktualnych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.56. Rzeczywiste zużycie w populacji pacjentów z mCRPC może różnić się od przyjętego w analizie.

Obliczenia własne Agencji

W ramach uzupełnień wnioskodawca przedstawił porównanie skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa DAR, APA oraz ENZ, jednak nie przedstawiono porównania kosztów z dodatkową technologią alternatywną, tj. ENZ. Biorąc pod uwagę powyższe zdecydowano o przedstawieniu porównania kosztów terapii darolutamidem, apalutamidem i enzalutamidem w ramach obliczeń własnych Agencji.

Roczny koszt stosowania DAR u 1 pacjenta wynosi [redacted]. Oszacowany roczny koszt [redacted] kosztu APA oszacowanego na podstawie ceny przyjętej analizie wnioskodawcy oraz kosztu ENZ oszacowanego na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ ws. wykazu leków refundowanych. Z kolei koszt oszacowany [redacted] jest [redacted].

Z uwagi na brak badań bezpośrednio porównujących skuteczność DAR, APA i ENZ oraz brak możliwości przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego nie jest obecnie możliwe określenie, czy i która z wymienionych substancji czynnych może przynieść dodatkowe korzyści kliniczne.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości leku nad technologią aktualnie finansowaną, mając to na względzie nie zachodzą okoliczności o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie

w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia decyzji o refundacji darolutamidu (DAR, preparat Nubeqa) dodanego do terapii deprywacji androgenów (ADT) w leczeniu dorosłych mężczyzn z opornym na kastrację nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego (nmCRPC, ang. non-metastatic castration-resistant prostate cancer), z dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów, przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy liczbę pacjentów rozpoczynających leczenie DAR:

- przy założeniu refundacji DAR i APA:

[redacted]
[redacted]

- przy założeniu refundacji jedynie DAR:

[redacted]
[redacted]

W analizie uwzględniono następujące koszty medyczne:

- koszty leków: DAR, ADT i APA,
- koszty podania leków
- koszty kwalifikacji do leczenia i monitorowania w programie lekowym,
- koszty leczenia po progresji choroby (tj. koszty terapii, podania i monitorowania)
- koszty monitorowania po progresji
- koszty leczenia działań niepożądanych
- koszty opieki terminalnej.

W przypadku podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu Nubeqa w ramach wnioskowanego programu lekowego, wydatki płatnika publicznego ponoszone w populacji docelowej wzrosną o:

- przy założeniu refundacji DAR i APA:

- przy uwzględnieniu RSS:

- [redacted]
- [redacted]

- przy braku RSS:

- [redacted]
- [redacted]

- przy założeniu jedynie DAR:

- przy uwzględnieniu RSS:

- [redacted]
- [redacted]

- przy braku RSS:

- [redacted]
- [redacted]

Ograniczenia

Na niepewność przedstawionych oszacowań mają wpływ następujące aspekty:

- oszacowanie liczebności populacji docelowej przeprowadzono, kompilując dane pochodzące z różnych źródeł, wykorzystano dane z raportów KRN, MPZ oraz zagranicznych badań epidemiologicznych. Uwzględnione dane posiadają pewne ograniczenia, które mogą mieć wpływ na wyniki analizy;
- rozpowszechnienie terapii w scenariuszu nowym określono na podstawie opinii ekspertów;
- w związku z wykorzystaniem w analizie wpływu na budżet wyników analizy ekonomicznej ograniczenia analizy ekonomicznej są również ograniczeniami analizy wpływu na budżet;
- w przypadku pacjentów, którzy zostali zdiagnozowani z nmCRPC przed 2021 rokiem i otrzymają terapię DAR w drugim roku analizy, nie uwzględniono kosztów ADT w 1. roku analizy (również w scenariuszu istniejącym);
- nie dysponowano danymi dotyczącymi ceny APA obowiązującej w warunkach polskich, a porównanie pośrednie DAR + ADT vs APA + ADT cechuje się niską wiarygodnością. W związku z tym założenia dotyczące schematu APA + ADT są niepewne;
- wnioskodawca wskazuje, że po wystąpieniu przerzutów koszty związane z leczeniem ADT naliczane są zgodnie z krzywą PPS. Nie wyjaśniono jednak czym jest krzywa PPS;
- liczbę pacjentów stosujących ocenianą interwencję w kolejnych latach analizy, przyjęto w oparciu o opinie ekspertów. W dokumentach, do których odwołuje się wnioskodawca nie odnaleziono jednak przyjętych w analizie wartości.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Zgodnie z przedstawioną analizą ekonomiczną wnioskowana technologia

Dodatkowo analiza wpływu na budżet wskazuje na znaczne obciążenie budżetu płatnika związane z finansowaniem wnioskowanego programu, a oszacowanie liczebności populacji docelowej cechują znaczne ograniczenia. Mając to na względzie za zasadne wydaje się pogłębienie proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz zaproponowanie dodatkowego instrumentu dzielenia ryzyka określającego maksymalny poziom wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego.

Uwagi do programu lekowego

W toku analitycznym nie zidentyfikowano wątpliwości odnośnie brzmienia programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.

W ramach analizy racjonalizacyjnej wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na:

Zastosowanie powyższych rozwiązań pozwoli na wygenerowanie [redacted] kolejno w I. i II. roku refundacji. Uwolnione środki [redacted] oszacowane maksymalne koszty finansowania produktu leczniczego Nubeqa poniesione przez płatnika publicznego w przeciągu dwóch lat.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Darolutamid po raz pierwszy został zarejestrowany do zastosowania medycznego w czerwcu 2019 r. przez FDA, zaś w marcu 2020 r. przez EMA. Odnaleziono 9 wytycznych dotyczących leczenia raka gruczołu krokowego:

- Advanced Prostate Cancer Consensus Conference (APCCC) z 2019 r.;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2020 r.;
- American Urological Association – American Society for Radiation Oncology – Society of Urologic Oncology (AUA/ASTRO/SUO) z 2020 r.;
- American Society of Clinical Oncology (ASCO) z 2017 r.;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) z 2020 r.;
- European Association of Urology – European Association of Nuclear Medicine – European Society for Radiotherapy & Oncology – European Society of Urogenital Radiology – International Society of Geriatric Oncology (EAU EANM ESTRO ESUR SIOG) z 2020 r.;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2020 r.;
- Canadian Urological Association/Canadian Uro Oncology Group (CUA CUOG) z 2019 r.;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) z 2013 r.

Wybrano informacje dotyczące postępowania w przypadku nmCRPC. Zaktualizowane wytyczne NICE z 2020 r. nie odnoszą się bezpośrednio do leczenia nmCRPC.

Wszystkie wytyczne opublikowane po rejestracji darolutamidu rekomendują jego stosowanie w połączeniu z ADT lub po obustronnej orchidektomii, w przypadku pacjentów ze zdiagnozowanym nmCRPC z wysokim ryzykiem wystąpienia przerzutów (PSADT >10 miesięcy). Wytyczne kanadyjskie (CUA CUOG 2019, opracowane przed rejestracją darolutamidu) zalecają stosowanie apalutamidu lub enzalutamidu. Wytyczne opublikowane przed rokiem 2019, w tym polskie, nie zawierają zaleceń dotyczących żadnego z antagonistów receptora androgenowego, jedynie utrzymywanie kastracyjnego poziomu testosteronu oraz obserwację PSA lub chemioterapię, inne leki hormonalne lub radioterapię (zwykle w przypadku pogorszenia stanu pacjenta).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych:

- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) 2020
- Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) 2020
- Haute Autorité de Santé (HAS) 2020
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2020
- Scottish Medicines Consortium (SMC) 2020

Wszystkie rekomendacje pozytywnie się odnoszą do wnioskowanej technologii. W rekomendacjach podkreśla się konieczność równoległego stosowania terapii deprywacji androgenów. Dwie spośród odnalezionych rekomendacji pozytywnych są rekomendacjami warunkowymi – w rekomendacji CADTH warunkiem objęcia refundacją jest poprawa efektywności kosztowej, zaś w rekomendacji NICE

– dostarczenie leku w cenie zgodnej z ustaleniami umowy handlowej. Odnaleziono również informację walijskiej AWMSG, iż odstąpiono od oceny ze względu na wniosek złożony do NICE. NCPE stwierdziło konieczność przeprowadzenia pełnego raportu HTA w celu oceny skuteczności klinicznej i opłacalności darolutamidu w porównaniu z obecnym stanem opieki.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Nubeqa jest finansowana w

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 09.10.2020 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.646.2020.14.MN) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją leku Nubeqa (darolutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10 C61)”, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Nubeqa (darolutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10 C61)”

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2020 z dnia 21 grudnia 2020 roku w sprawie oceny leku Nubeqa (darolutamid) w ramach programu lekowego „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10 C61)”
2. Raport nr OT.4331.42.2020. Wniosek o objęcie refundacją leku Nubeqa (darolutamid) w ramach programu lekowego: „Leczenie opornego na kastrację raka gruczołu krokowego (ICD 10 C61)”